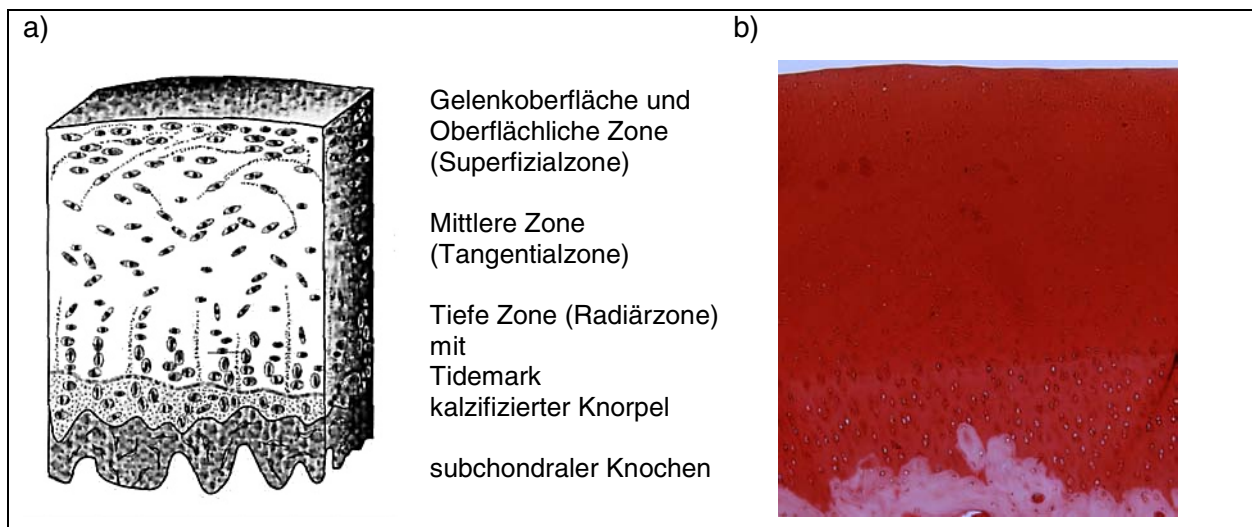


## 2. Stand der Wissenschaft

### 2.1 Anatomie und Physiologie des Gelenkknorpels

Der hyaline Gelenkknorpel entwickelt sich aus embryonalem Bindegewebe, dem Mesenchym. Im Laufe seiner Entwicklung wird der Knorpel noch über Blutgefäße versorgt (Rudert M et al., 1993), während der adulte Gelenkknorpel ein nerven- und gefäßloses Gewebe ist (Bruns J et al., 2000). Die Zusammensetzung des Knorpels variiert in Dicke, Zelldichte und Matrixzusammensetzung oft innerhalb eines Gelenkes (Marlovits S et al., 2000). Die zelluläre Komponente des hyalinen Knorpels ist der Chondrozyt, der in der extrazellulären Matrix (EZM) eingebettet liegt. Die Chondrozyten machen ungefähr 1-10% des gesamten Knorpelvolumens aus. Sie sind für die Synthese und den Abbau von Kollagenen und Proteoglykanen verantwortlich und werden durch Diffusion aus der Synovialflüssigkeit und teilweise aus den Gefäßen des subchondralen Knochens versorgt (Rudert M et al., 1998). Substrate für die Ernährung des Knorpels, neu synthetisierte Moleküle, Wachstumsfaktoren und metabolische Abfallprodukte werden durch die Matrix abtransportiert oder dort temporär gelagert (Martinek V, 2003). Aufgrund der großen Abstände zu den Kapillaren und der Abhängigkeit von der Diffusion von Sauerstoff und Nährstoffen haben die Knorpelzellen einen vorwiegend anaeroben Stoffwechsel (Hunziker E et al., 2002).

Der Gelenkknorpel wird in verschiedene Zonen eingeteilt: Die einzelnen Zonen unterscheiden sich in Größe, Form der Zellen, Orientierung zur Gelenkfläche und der metabolischen Aktivität (Marlovits S et al., 2000) (Abb. 1).



**Abbildung 1:** Aufbau von hyalinem Knorpel, a) schematischer Schnitt (Rudert M et al., 1998) und b) histologischer Schnitt von Schafknorpel. Färbung: Safranin-Orange

Die oberflächliche Zone (Superficialzone) ist die dünnste Zone des Knorpels und bildet die Gelenkoberfläche. Sie hat den höchsten Zellgehalt. In dieser Zone liegen die Chondrozyten einzeln als inaktive, abgeplattete Zellen vor (Ulrich-Vinther M et al., 2003), während sie in der radiären Zone in Gruppen von 5-8 Zellen zusammen liegen (Hunziker E et al., 2002). In der wesentlich dickeren mittleren Zone (Tangentialzone) runden sich die Zellen langsam ab, bis sie in der Radiärzone ganz rund und in Säulen angeordnet sind (Bruns J et al., 2000). Die Radiärzone ist die breiteste Zone des Knorpels. Die Proteoglykankonzentration ist hier am höchsten und der Wassergehalt am niedrigsten. Diese Zone wird von der Zone des mineralisierten Knorpels (Übergangszone) durch die so genannte Tidemark abgegrenzt. Diese Tidemark zeichnet sich durch einen höheren Calciumgehalt aus und stellt sich in der Histologie als basophile Linie dar (Bruns J et al., 2000). Die Tidemark ist nicht komplett geschlossen. In ihr befinden sich Lücken, die einen Austausch von ernährenden Substanzen zwischen dem kalzifizierten und dem unkalzifizierten Knorpel ermöglichen (Greenwald A et al., 1969). Die Chondrozyten in der Zone des mineralisierten Knorpels besitzen weniger Organellen, und die umgebende Matrix enthält Calciumphosphatkristalle (Rudert M et al., 1998). Die Zellen in der oberen Hälfte der mineralisierten Zone sind deutlich größer als die Chondrozyten in den vorangegangenen Schichten. Sie liegen immer noch in Gruppen zusammen, allerdings nicht in Säulenformation. Die Chondrozyten in der unteren Hälfte der mineralisierten Zone sind kleiner als in der oberen Hälfte. Sie liegen zufällig verteilt und bilden keine Gruppen mehr. Auffällig in dieser Schicht ist, dass die Zellen viele Löcher enthalten. Die Zellmembran erscheint unterbrochen, besonders bei den Zellen, die sehr dicht am subchondralen Knochen liegen. Die Zellen scheinen einem degenerativen Prozess zu unterliegen (Brighton C et al., 1984). Die größten Unterschiede zwischen den einzelnen Knorpelzonen betreffen nicht die Struktur der Chondrozyten, sondern die Zellaktivität (Aydelotte M et al., 1988). Die Chondrozyten in der Radiärzone sind bis zu zehn Mal synthetisch aktiver als die in der Superficialzone (Wong M et al., 1996). In den folgenden Abschnitten soll nun auf die einzelnen Bestandteile des Gelenkknorpels eingegangen werden.

### **2.1.1 Kollagen**

Kollagene und Wasser sind die Hauptbestandteile des hyalinen Knorpels. Das Netz aus Kollagenen ist verantwortlich für die Zugfestigkeit und die Festigkeit gegenüber Scherkräften. Das Gleichgewicht zwischen der Zugspannung des Kollagenetzes und dem osmotischen Schwellungsdruck der Proteoglykane ist für die charakteristischen Eigenschaften von hyalinem Knorpel verantwortlich (Hardingham T et al., 1992). In biomechanischen Versuchen zeigte sich, dass die Kollagene für die elastischen Eigenschaften und die Zugfestigkeit des hyalinen Knorpels verantwortlich sind, während die Proteoglykane die viskoelastischen

Eigenschaften und die Druckfestigkeit ausmachen (Jurvelin J et al., 2000; Kempson G et al., 1970; Bader D et al., 1994). Die Größe und Form der Kollagenfibrillen ist abhängig von der Belastungszone und die Anordnung ist abhängig von der Schicht (Rudert M et al., 1998; Marlovits S et al., 2000) (Tabelle 1). Durch das Kollagennetzwerk und die übrige umgebende Grundsubstanz kommt es zur gleichmäßigen Kräfteübertragung auf den Knochen (Rudert M et al., 1998).

Kollagentyp	Anteil am Knorpelvolumen	Lokalisation
Kollagen II	90-95%	überall
Kollagen IX	0-1%	überall
Kollagen X	0-1%	Zone des mineralisierten Knorpels
Kollagen XI	2-3%	überall
Kollagen VI	0-1%	in der direkten Umgebung des Chondrozyten

**Tabelle 1:** Anteile und Lokalisationen der einzelnen Kollagene

Kollagen II hat mit ungefähr 90-95% den größten Anteil an den Kollagenfibrillen. Diese Kollagen Typ II Fasern sind extrem stark und besitzen einen enormen Belastungswiderstand Das übrige Kollagen setzt sich aus den Kollagenen VI, IX, X und XI zusammen (Rudert M et al., 1998).

Kollagenfasern vom Typ IX und XI sind zu etwa gleichen Anteilen beim Aufbau der Fibrillen und der Verankerung mit den umliegenden Makromolekülen der Extrazellulärmatrix beteiligt. Es wird vermutet, dass sie eine stabilisierende Funktion auf das Kollagengerüst haben, in dem sie Quervernetzungen bilden (Bruns J et al., 2000).

Typ XI Kollagen bildet den Kern der Kollagenfibrillen. Es ist über spezielle kovalente Bindungen an Typ II Kollagen gebunden und besitzt eine intermediäre Stellung zwischen Kollagenfasern und Proteoglykanen. Die Proteoglykane werden durch die Kollagenfasern komprimiert und würden andernfalls wesentlich mehr Platz benötigen (Burkhardt A et al., 1999). Diese Einbettung der Proteoglykane in die Kollagenfasern geben dem Gewebe einzigartige biomechanische Eigenschaften (Ulrich-Vinther M et al., 2003).

Kollagen vom Typ VI ist die wichtigste Matrixkomponente in der unmittelbaren Umgebung der Knorpelzellen (Ulrich-Vinther M et al., 2003), da es die Zelle mit der Extrazellulärmatrix verbindet (Bruns J et al., 2000).

Kollagen Typ X wird nur in der Zone des kalzifizierten Knorpels beobachtet und spielt daher vermutlich eine Rolle bei der Mineralisation (Bruns J et al., 2000). Typ X wird ausschließlich von hypertrophen Chondrozyten synthetisiert (Schmid T et al., 1982; von der Mark K, 2000; Schmid T et al., 1987). Das bedeutet, dass der Nachweis dieses Kollagens bei degenerativen Veränderungen des Knorpels einen Hinweis auf Chondrozytenhypertrophie geben könnte (von der Mark K et al., 1990). Das Auftreten von hypertrophen Chondrozyten stellt einen irreversiblen Differenzierungsschritt der Knorpelzellen dar (von der Mark K, 2000).

Kollagen I kommt im Faserknorpel sowie in Menisken und den Bandscheiben vor und spielt zwar in gesundem Knorpel keine, dafür aber in der Knorpelheilung eine Rolle. In der Regenerationsphase des Gelenkknorpels bildet sich Faserknorpel, bestehend aus Kollagen I. Da dieses Ersatzgewebe nicht die gleiche Belastbarkeit aufweist wie hyaliner Knorpel, kommt es zu degenerativen Prozessen.

Kommt es zu verletzenden Kompressionen des Knorpelgewebes, wird das Kollagennetzwerk zerstört (Kurz B et al., 2001), die Wasserkonzentration steigt in der Extrazellulärmatrix an und der Knorpel verliert an Steifigkeit (Loening A et al., 2000). Dadurch kommt es zu einem Zerbrechen des Matrix-Netzwerkes. Zwar verändert sich die Konzentration des Typ II Kollagens nicht, doch die Querverbindungen im kollagenen Netzwerk werden beschädigt, wodurch die Festigkeit des Gelenkknorpels abnimmt (Martinek V, 2003). Bleibt die Belastung bestehen, werden die Zellen apoptotisch (Loening A et al., 2000).

### **2.1.2 Chondrozyten**

Die Chondrozyten sind verantwortlich für die Synthese und den Abbau der Bestandteile der EZM. Die Knorpelzellen sind metabolisch äußerst aktiv, um immer der jeweiligen Belastungssituation entsprechend reagieren zu können. Der Metabolismus der Knorpelzellen wird von verschiedenen Parametern, zu denen die umgebende Matrix, Belastungen, Hormone, Wachstumsfaktoren, Zytokine, Alter und Verletzungen zu zählen sind, beeinflusst (Ulrich-Vinther M et al., 2003).

In der direkten Umgebung der Chondrozyten befinden sich vermehrt Proteoglykane, die von einem dünnen Kollagenfasernetz umgeben werden und vermutlich dem Zellschutz dienen (Bruns J et al., 2000).

Im Knorpelgewebe herrscht ein stetiger Umbau, da die Chondrozyten die Eigenschaft haben, Veränderungen in der Matrix zu erkennen und mit der Synthese oder dem Abbau der entsprechenden Moleküle reagieren (Trippel S, 1995). Sie können solche Veränderungen in der Belastungssituation wahrnehmen und reagieren darauf, indem sie die Metabolismusrate verändern (Gray M et al., 1988). Dieser Vorgang wird Mechanotransduktion genannt (Kim Y et al., 1994). Diese Mechanotransduktion ermöglicht es den Chondrozyten den Auf- und Abbau von Matrixmolekülen der Situation anzupassen und die Zusammensetzung der EZM

zu verändern (Mobasher A et al., 2002). Vorangegangene Studien zeigten, dass dynamische Belastung die intrazelluläre cAMP in den Chondrozyten (Solursh M et al., 1979; Uchida A et al., 1988) und die Proteoglykansynthese verstärkt (Palmoski M et al., 1984; Sah R et al., 1989) und die DNA-Synthese verringert. Statische Belastung dagegen bewirkt das Gegenteil (Gray M et al., 1988). Der genaue Mechanismus dieser Signalübertragung ist nicht endgültig geklärt. Es werden elektrische und physiko-chemische Effekte vermutet, die zur Änderung des Transports von Nährstoffen und Stoffwechselprodukten innerhalb des hyalinen Knorpels führen (Martinek V, 2003).

Im Falle einer Knorpeldegeneration versuchen die Chondrozyten, die durch die Veränderungen der Osmolarität, der elektrischen Ladungen und Freisetzung der verschiedenen Mediatoren aktiviert sind, den Schaden zu kompensieren (Martin J et al., 1996). Ihre Antwort besteht in vermehrter Proliferation und Steigerung der metabolischen Aktivität. Die Chondrozyten vermehren sich dabei unkontrolliert und bilden Zell-Cluster, in denen die Zellen von neu synthetisierten Matrix-Molekülen umgeben sind. Diese Clusterformation ist ein Zeichen erhöhter Mitoseaktivität und wird oft im osteoarthrotischen Knorpel vorgefunden (Brittberg M et al., 1996). Dieser aktivierte Zustand kann über Jahre anhalten (Chevalier X, 1993). Im letzten Stadium des degenerativen arthrotischen Prozesses versagen dann die Chondrozyten bei dem Versuch, den sukzessiven Knorpeluntergang und –verlust durch ihre Mehraktivität auszugleichen (Buckwalter J et al., 1998; Mankin H, 1974). Die untergehenden Chondrozyten setzen Enzyme frei, die die Struktur der Matrix zerstören. Auf diese Weise wird die Matrix immer weiter abgebaut und verliert an mechanischer Stabilität. Durch das anhaltende Einwirken mechanischer Kräfte auf den Knorpel schreitet die Verletzung von Chondrozyten stetig fort. Diese setzen dann ihrerseits weitere Enzyme frei, die diese Autodigestion fortsetzen (Peterson L, 1996).

Bei gesundem Knorpel in jungen Individuen proliferieren die Chondrozyten, teilen sich häufig und zeigen eine hohe Matrixsyntheseleistung. Nach Erreichen der Geschlechtsreife sinkt die Proliferationsrate (Mankin H, 1982; Stockwell R, 1978), und nach Abschluss des Skelettwachstums teilen sich die Chondrozyten wahrscheinlich gar nicht mehr. Diese Tatsache muss bei der Therapie von Knorpeldefekten bei Patienten verschiedenen Alters und bei der Auswertung der Ergebnisse von experimentellen Studien beachtet werden (Marlovits S et al., 2000).

### **2.1.3 Extrazelluläre Matrix**

Die EZM ist ein Netzwerk aus Makromolekülen. Sie besteht aus etwa 60% Kollagenen, 20-25% Proteoglykanen, 15-25% nicht-kollagenen Proteinen und Glykoproteinen (Abb. 2). Die Hauptaufgabe der EZM ist die Aufrechterhaltung der mechanischen Eigenschaften des

Knorpels. Zudem erfolgt die Übertragung mechanischer Signale von der Matrix auf die Chondrozyten während belastungsbedingter Matrixverformung (Marlovits S et al., 2000).

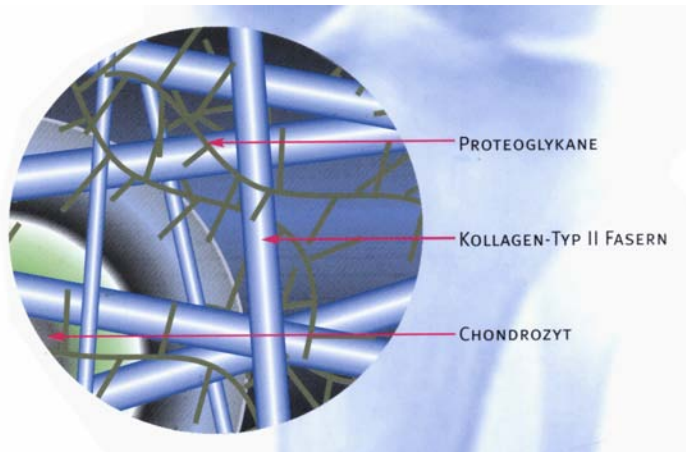


Abb. (Fa. Verigen)

**Abbildung 2:** Netzwerk aus Proteoglykanen, Kollagenfibrillen und Chondrozyten

Innerhalb der EZM unterscheidet man drei verschiedene Bereiche, die in Aufbau und Zusammensetzung differenzieren: die perizelluläre, die territoriale und die interterritoriale Matrix. Sowohl die perizelluläre als auch die territoriale Matrix scheinen für die Verbindung der Zellmembran mit den Matrixmolekülen verantwortlich zu sein und schützen die Zellen vor Schädigung während der Belastung und Deformation des Gewebes.

Wenn die Gelenkoberfläche unter Belastung komprimiert wird, kommt es zum Flüssigkeitsausstrom aus der Matrix. Dies bewirkt eine Veränderung des Ionengleichgewichtes und damit des osmotischen Druckgradienten, was zu einem gesteigerten Fluss von Stoffwechselprodukten und –metaboliten führt (Marlovits S et al., 2000). Experimentelle Studien zeigten, dass eine abnorme Ruhigstellung des Gelenkes die Konzentration der Proteoglykane und das Ausmaß der Aggregation verändert. Dadurch kommt es zur Veränderung der mechanischen Eigenschaften. Bei Wiederaufnahme der Belastung werden die mechanischen Eigenschaften normalisiert. Das bedeutet, dass die Aufrechterhaltung der Knorpelzusammensetzung von Bewegung und Belastung abhängig ist (Buckwalter J, 1995).

Zu Beginn einer arthrotischen Knorpeldegeneration kommt es zum Zerbrechen des Matrix-Netzwerkes auf Molekularebene (Martin J et al., 1996). Initial tritt eine Erhöhung des Wassergehaltes auf, die durch eine Abnahme der Molekülgröße bedingt ist.

Beim Altersprozess kommt es zu einer Umbildung in der Zusammensetzung der Matrix, der Aktivität der Knorpelzellen und zu einer Abnahme der Fähigkeit auf Stimuli wie z.B. Wachstumsfaktoren zu reagieren. Diese Veränderungen tragen zu einer Steigerung der degenerativen Prozesse im Knorpel bei (Guerne P et al., 1995).

### 2.1.4 Proteoglykane

Die Proteoglykane werden von den Chondrozyten produziert und bestehen aus einem Kernprotein, welches mit multiplen sulfatierten Polysaccharideinheiten, den Glykosaminoglykanen, verbunden ist (Abb. 3). Letztere sind aufgrund ihres hohen Wasserbindungsvermögens für die Druckelastizität des Moleküls zuständig.

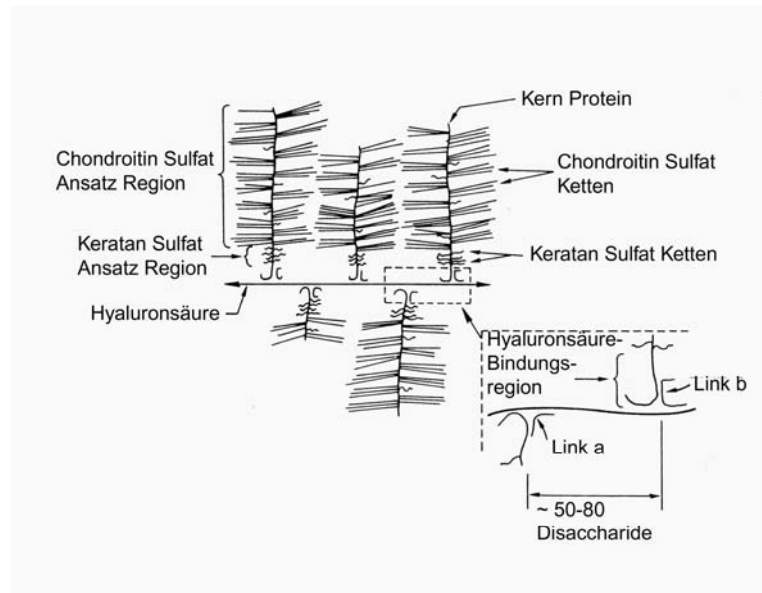
Artikuläres Knorpelgewebe hat zwei Hauptklassen an Proteoglykanen. Die großen aggregierenden Proteoglykane und die kleinen nicht-aggregierenden Proteoglykane wie Decorin, Biglykan und Fibromodulin.

Die großen Proteoglykane besitzen einen sulfatierten Proteinkern, an den ebenfalls sulfatierte Glykosaminoglykane gebunden sind. Letztere sind sich wiederholende Disaccharide, die aus Aminozuckern bestehen. Jede dieser Einheiten hat mindestens eine Carboxyl- oder Sulfatgruppe, die die negative Ladung bedingt. Durch die Anwesenheit des sulfatierten Glykosaminoglykan sind die Proteoglykane recht einfach histologisch nachzuweisen, besonders mit kationischen Färbungen wie z.B. Safranin-Orange (Scott J, 1985; Tagaki M, 1990). Diese Färbung kann man als semiquantitative, histochemische Methode zur Bestimmung des Glykosaminoglykangehaltes im Knorpelgewebe betrachten (von der Mark K et al., 1990). Ein Verlust von Proteoglykanen und eine daraus resultierende mangelhafte Anfärbung sind direkt proportional zur Schwere der Läsion (Mankin H et al., 1971; Byers P et al., 1977).

Charakteristisch für hyalinen Gelenkknorpel ist das Proteoglykan Aggrekan. Es hat zwei verschiedene Glykosaminoglykanketten: Das Chondroitinsulfat und das Keratansulfat. Jedes Aggrekan enthält 100 Chondroitinsulfatketten und bis zu 60 Keratinsulfatketten. Die N-terminale Domäne enthält ein Protein mit einer sehr hohen Affinität zu Hyaluronsäure und einem kleinen Glykoprotein als Bindungsprotein, welches die Bindung zwischen der Hyaluronsäure und dem Aggrekan stabilisiert. Jede Hyaluronsäurekette kann viele Aggrekanmoleküle binden und bewirkt so den typischen Aufbau der Proteoglykane (Ulrich-Vinther M et al., 2003) (Abb. 3). Diese Bindung kann durch einen sinkenden pH-Wert, starke Interaktion von Ionen oder durch hohe Scherkräfte gestört werden (Rudert M et al., 1998). Durch die Fähigkeit der Proteoglykane Wasser zu binden, und durch die ladungsabhängige Abstoßung der Moleküle untereinander entsteht ein beträchtlicher Quellungsdruck in der EZM, der für die Abfederung der Druckkräfte verantwortlich ist. Um Elektronenneutralität zu gewähren, werden Bindungen mit Ionen aus dem interstitiellen Wasser ( $\text{Na}^+$  und  $\text{Ca}^{++}$ ) eingegangen (Bruns J et al., 2000). Unter Kompression tritt interstitielle Flüssigkeit aus der permeablen Kollagen-Proteoglykanmatrix aus, und bei Aufheben der mechanischen Belastung strömt Flüssigkeit aus dem Gewebe zurück. Die geringe Permeabilität des Knorpelgewebes verhindert zu raschen Flüssigkeitstransport und vermag so das

Knorpelgewebe vor hoher mechanischer Gewalteinwirkung zu schützen (Marlovits S et al., 2000).

Die Bedeutung der nicht-aggregierenden kleinen Proteoglykane Decorin, Biglykan und Fibromodulin ist noch weitgehend ungeklärt (von der Mark K et al., 1990). Sie binden an andere Makromoleküle und wirken vermutlich auf die Zellstabilität.



**Abbildung 3:** Schematische Darstellung der Proteoglykanstruktur im hyalinen Knorpel (Hascall V, 1977)

### 2.1.5 Zone des mineralisierten Knorpels

Die unterste Schicht des hyalinen Knorpels bildet zusammen mit der subchondralen Knochenlamelle die subchondrale Lamelle, besitzt ungefähr fünf Prozent am Gesamtvolumen des Knorpels, ist kalzifiziert und verankert ein Netzwerk aus Kollagenfibrillen, die senkrecht zur Knorpeloberfläche ausgerichtet sind. Diese Schicht grenzt an den subchondralen Knochen und bildet eine osteochondrale Verbindung. Durch die verzahnte Kontur des Knorpels und des subchondralen Knochens bleiben beide in ihrer Position, obwohl die Kollagenfibrillen nicht in den subchondralen Knochen übergehen (Radin E et al., 1986). Dieser gewundene Übergang von Knorpel in Knochen spielt eine wichtige Rolle in der Umwandlung von Belastungskräften von dem Knorpel auf den subchondralen Knochen und dient dazu, die Kontaktfläche unter Belastung zu maximieren (Norrdin R et al., 1999). Die Zone des kalzifizierten Knorpels weist eine andere Steifigkeit als die anderen Schichten des Gelenkknorpels und des subchondralen Knochens auf. Dadurch bildet sie eine Übergangszone, die den Steifigkeitsgradienten verringert und so die Scherkräfte herabsetzt (Redler I et al., 1975)

Die Zone des mineralisierten Knorpels verändert zeitlebens ihren Durchmesser nicht, während der nicht kalzifizierte Knorpel im Laufe der Zeit an Dicke abnehmen kann. Der



Ersatz von Knorpelgewebe geht normalerweise von der mineralisierten Zone aus. Während dieses Ersatzprozesses sprießen kleine Blutgefäße aus dem subchondralen Knochen in den kalzifizierten Knorpel ein und bringen Osteoblasten mit sich. Diese Osteoblasten wandeln den kalzifizierten Knorpel langsam in Knochengewebe um. Zur gleichen Zeit laufen auch Umbauprozesse, damit die Größe des Knorpels konstant bleibt. Das führt zu ständigen Umbauprozessen im Knorpel und im subchondralen Knochen, ausgelöst durch Belastung und Entlastung des Gelenkes (Ekholm R et al., 1952; Trueta J, 1963; Mori S et al., 1993).

### **2.1.6 Subchondraler Knochen**

Der subchondrale Knochen wird an der Basis des hyalinen Knorpels von der subchondralen Lamelle begrenzt. Diese unterstützt den Gelenkknorpel in diarthrotischen Gelenken, verbindet den Knorpel mit dem subchondralen Knochen und besteht aus zwei verschiedenen Schichten: Dem mineralisierten Knorpel und einer Schicht aus lamellären Knochen. Die subchondrale Lamelle hat eine bedeutende mechanische Funktion beim Übertragen von Kräften vom Knorpel auf den steiferen Knochen, der durch Verformung trotz seiner im Vergleich zum Gelenkknorpel größeren Steifigkeit ebenfalls einen Anteil zur Stoßdämpfung beitragen kann (Choi K et al., 1990). Die Knorpelschicht ist zu dünn, um starken Belastungskräften entgegen wirken zu können. Für diese Aufgabe sind der Knochen und das Weichteilgewebe wesentlich besser geeignet (Radin E et al., 1970). Der innere Aufbau des subchondralen Knochens wird von zwei Schichten gebildet, der Substantia compacta und der Substantia spongiosa. Die Substantia compacta ist eine Schicht, die die äußere Oberfläche des Knochens bildet, während die Substantia spongiosa sich innerhalb des Knochens befindet und aus kleinen Knochenbälkchen zusammensetzt, die sich entlang der Zug- und Drucklinien (Trajektorien) ausrichten. Bei Änderung der Belastung werden sie so umgebaut, dass Zug und Druck immer an der Oberfläche des Knochens am größten sind. Außen und an besonders beanspruchten Stellen wie den Epiphysen finden sich sehr viele Knochenbälkchen, die entlang der Trajektorien ausgerichtet sind, während das Innere des Knochenschafts fast knochenbälkchenfrei ist. Dieser Raum wird von Knochenmark, Blutgefäßen und Bindegewebe ausgefüllt.

Im subchondralen Knochen enden in unterschiedlich großen Sinus unregelmäßig verteilt viele Endäste von Arterien. Diese Sinus gehen in venöse Sinus über, die in entgegengesetzte Richtung laufen. Diese Venenplexus sind besonders empfindlich gegenüber Kompression und Scherkräften. Die Gefäßsinus verlaufen in kleinen Kanälen, die die subchondrale Lamelle durchbrechen und teilweise bis in den mineralisierten Knorpel reichen. Der Blutfluss im subchondralen Knochen und in der subchondralen Platte ist bis zu zehnmal höher als im trabekulären Knochen. Das erklärt sich durch den hohen Nährstoffbedarf von Knorpel und

durch den benötigten Abtransport von metabolischen Umwandlungsprodukten aus dem Knorpelbereich (Imhof H et al., 1999).

Die Dicke des subchondralen Knochens variiert mit dem Alter, Gewicht, der Lokalisation im Gelenk, der Belastung und Genetik (Eckstein F et al., 1992).

Für den Abbau des subchondralen Knochens sind die Osteoklasten zuständig. Sie gehören zu der Familie der Makrophagen und sind in der Lage Knochengewebe abzubauen, damit es durch neues ersetzt werden kann. Die Osteoklasten sind Riesenzellen, die mehrere Kerne enthalten. Sie liegen typischerweise direkt am Knochen und sind für die Knochenresorption zuständig. Die Osteoklasten bilden proteolytische Enzyme, die den Knochen zersetzen, indem sie das Knochenmatrixphosphoprotein Osteopontin dephosphorylieren (Ek-Rylander B et al., 1994). Die Oberfläche der Osteoklasten bildet zur Knochenoberfläche hin viele Zellaustülpungen aus, an denen der Knochenabbau abläuft. Die Knochenresorption beginnt, indem hydrolytische Enzyme und Prokollagenasen in den Bereich zwischen Knochen und Osteoklast freigesetzt werden. Dadurch entstehen freie Hydroxylapatitkristalle, Teile von Kollagenfibrillen und Reste von der Knochengrundsubstanz, die dann von den Zellaustülpungen des Osteoklasten phagozytiert werden. Die Osteoklasten sind relativ beweglich. Wenn sie die Knochenresorption an einer Stelle im Knochen beendet haben, verlassen sie diese Knochenoberfläche, wandern zu einer anderen Stelle im Knochen und fahren dort mit dem Knochenabbau fort (Liebig H, 1999).

## **2.2 Reaktion von Knorpel auf Verletzung**

Die Reaktion des Knorpelgewebes auf eine Verletzung unterscheidet sich von der klassischen dreiphasigen Wundheilung vaskularisierter Gewebe, bestehend aus Nekrose, Entzündung und Reparatur. Durch das Fehlen einer entsprechenden Blutversorgung im Knorpel unterbleibt die Migration von Entzündungszellen in den Defekt. Das Knorpelgewebe enthält einerseits natürliche Inhibitoren der Gefäß- und Makrophageninvasion, andererseits sind die Chondrozyten in einem Netzwerk aus Kollagenen und Proteoglykanen gefangen und nicht fähig, in die verletzten Areale zu migrieren (Mankin H, 1982).

Die Situation verändert sich, wenn die subchondrale Lamelle durch die Verletzung perforiert wurde und der Defekt somit Anschluss an das Gefäßsystem bekommt. In diesem Fall ist die Reaktion von Knorpel auf Verletzungen wieder mit der Reaktion anderer Gewebe zu vergleichen.

Knorpelverletzungen können in drei Kategorien (Marlovits S et al., 2000) eingeteilt werden:

1. Mikroverletzungen mit Schädigung der Matrix und der Zellen.
2. Partielle Gelenkknorpeldefekte, die Schädigungen der Gelenkknorpelfläche ohne Einbeziehung der subchondralen Knochenplatte darstellen.

3. Tiefe Knorpeldefekte oder subchondrale Gelenkknorpeldefekte, die eine Miteinbeziehung der Tidemark und des darunter liegenden subchondralen Knochens aufweisen.

### **2.2.1 Mikroverletzungen mit Schädigung der Matrix und der Zellen**

Obwohl der Begriff der Mikroverletzungen nicht eindeutig definiert ist, sind darunter Impulsbelastungen zu verstehen, die nicht einzeln, sondern durch hohe Repetition zu einem Defekt führen. Im erweiterten Sinn sind auch Läsionen hinzuzurechnen, die an einem gesunden Gelenk trotz hoher Repetitionszahl keine Schäden anrichten, aber bei einem zusätzlichen mechanischen Problem des Gelenkes – Varusachsenfehlstellung, chronische Instabilität, Defizite der Propriozeption – derartige Schäden herbeiführen (Bruns J et al., 2000).

Diese Verletzungsarten stellen Schädigungen der Matrix und Zellen des Gelenkknorpels ohne makroskopisch sichtbare Veränderungen der Knorpeloberfläche dar. Die morphologischen Charakteristika umfassen die Auflösung der Kollagenstruktur mit Verlust der Proteoglykane, Verdickung der subchondralen Knochenplatte, weitere Fissurenbildung, Ulzerationen und Erweichung des oberflächlichen Gelenkknorpels sowie Verschlechterung der spezifischen biomechanischen Eigenschaften (Dekel S et al., 1978; Chen F et al., 1999).

### **2.2.2 Oberflächliche Knorpelverletzungen**

Bei diesen rein chondralen Knorpeldefekten wird die subchondrale Lamelle nicht durchbrochen und somit kein Zugang zum Knochenmark geschaffen. Durch diese Tatsache werden keine Blutgefäße verletzt und somit können weder Hämatom noch Fibrinnetz entstehen. Es können deshalb auch keine Zellen in den Knorpeldefekt gelangen um sich in Fibroblasten und Makrophagen zu differenzieren. Sämtliche Reparaturvorgänge müssen von den Chondrozyten und der Synovia ausgeführt werden. Die Defekte werden im Laufe der Zeit größer und tiefer, zeigen jedoch keinerlei Selbstheilung (Hunziker E et al., 1996). Oberflächliche Schädigungen des Knorpels verursachen lediglich eine kurzlebige metabolische und enzymatische Knorpelantwort, die aber nicht ausreicht, genügend neue Knorpelzellen oder gar eine Knorpelmatrix selbst für die Reparatur eines Minimaldefektes zu erzeugen (Rudert M et al., 1998). Einhergehend mit der Zellproliferation steigern sich die Synthese und der Abbau von Matrixmolekülen.

Oberflächliche Knorpelverletzungen können jedoch abhängig von ihrer Größe unverändert bestehen und müssen nicht zwangsläufig zu degenerativen Gelenkveränderungen führen (Mankin H, 1982).

### **2.2.3 Knorpelverletzungen mit Perforation der subchondralen Knochenplatte**

Die Heilung von Knorpelschäden mit Perforation der subchondralen Knochenplatte wurde von Shapiro 1993 genau beschrieben. Der Ablauf der Knorpelheilung kann wie folgt zusammengefasst werden: Defekte im Gelenkknorpel, die die subchondrale Knochenplatte perforieren, erhalten Anschluss an das Gefäßsystem und es kommt sofort zu einem Einstrom von Blut und zur Bildung eines Fibrinpfropfes. Zwei Tage später hat sich dieser fest mit den knöchernen Rändern des umgebenden Gewebes verbunden, während keinerlei Verbindung mit dem Knorpel besteht. Parallele Fibrinstränge dehnen sich horizontal über die ganze Breite des Defektes aus. In der Tiefe des Defektes enthält das Knochenmark viele aktive Osteoblasten, die Knochen synthetisieren und es kommt zur Einwachsung von Blutkapillaren in den Defekt. Die mesenchymalen Stammzellen penetrieren den Fibrinpfropf von der Peripherie und haben ihn am fünften Tag komplett besiedelt. Die Fibrinstränge fungieren dabei als Führungsschienen für die einwandernden Stammzellen. Nach einer Woche ist das Fibrin fast komplett resorbiert, der Defekt ist mit Stammzellen aufgefüllt und mit Kapillaren durchzogen. Zwischen zehn und vierzehn Tagen differenzieren sich die Stammzellen zu Chondrozyten, die eine proteoglykanhaltige Extrazellulärmatrix bilden. Nach drei Wochen lässt sich eine beachtliche Anzahl von Chondrozyten nachweisen. Unter diesen Zellen befinden sich viele hypertrophe Chondrozyten. Die enchondrale Ossifikation schreitet in der Tiefe des Defektes fort. Nach vier bis acht Wochen ähnelt das Reparaturgewebe dem Gelenkknorpel und nach zwölf bis 24 Wochen sind die hypertrophen Chondrozyten verschwunden und die Tidemark ist wieder hergestellt. In vielen Fällen treten jetzt die ersten Anzeichen von Degeneration in Form von Fibrillationen, Hypozellularität und dem Abbau von Proteoglykanen auf. Die Degeneration ist fortschreitend und äußert sich in Fibrillationen, Fissuren und Rissen der Oberfläche und dem Abbau der Proteoglykane (Shapiro F et al., 1993).

Um Knorpelschäden im arthroskopischen Bild beschreiben und klassifizieren zu können, hat sich die Einteilung nach Outerbridge bzw. ICRS (International Cartilage Repair Society) durchgesetzt (Noyes F et al., 1989; Outerbridge R, 2001).

Es werden neben dem gesunden Knorpel (Stadium 0) vier Grade der Knorpelschädigung beschrieben:

Grad I: Erweichung und Schwellung

Grad II: Oberflächliche Auffaserung

Grad III: Fragmentierung und Fissurenbildung tiefer als 0,5 mm

Grad IV: Erosion des Knorpels und des subchondralen Knochens.

## **2.3 Möglichkeiten zur Therapie von Knorpelschäden**

Zur gelenkerhaltenden Behandlung wurden eine Vielzahl von operativen Verfahren und Therapiekonzepten entwickelt, die je nach Situation (Alter des Patienten, Gewicht, Größe, Tiefe, Lokalisation der Defekte) der Knorpelschädigung Anwendung finden. Abhängig von der Defektgröße wird entweder die Regeneration, d.h. das Selbstheilungspotenzial des Knorpels, angeregt oder der Defekt wird im Rahmen einer chirurgischen Reparatur aufgefüllt.

### **2.3.1 Symptomatische Behandlung**

Bei nur geringen Schädigungen bietet sich eine symptomatische Behandlung, wie z.B. Lavage, Shaving oder Débridement an. Durch die arthroskopische Lavage wird das Gelenk von Detritus und Entzündungsmediatoren freigespült. Dieses Spülen mit physiologischer Kochsalzlösung ist eine der ältesten und einfachsten Methoden in der Knorpeldefekttherapie (Magnuson P, 1974). Beim Shaving werden abgescherte Knorpelteile, die mechanische Probleme verursachen können, arthroskopisch entfernt. Das Débridement, das ebenfalls meist arthroskopisch erfolgt, beinhaltet eine Entfernung von instabilen und freien Knorpelfragmenten sowie Gelenkkörpern. Zusätzlich werden Knorpelränder und -oberflächen geglättet. Diese arthroskopischen Therapiemöglichkeiten haben allerdings beim jungen Patienten kaum einen Stellenwert (Burkart A et al., 2001), da sie nur zu einer symptomatischen Verbesserung führen und in keiner Weise auf die Knorpelheilung wirken (Marlovits S et al., 2000). Eine andere symptomatische Therapie ist die Lasertherapie. Der Vorteil, den die Lasertherapie mit sich bringt, ist dass das Gewebe koaguliert (England C et al., 1997) und dass sie in Geweben mit viel Wasser verwendet werden kann, da nicht so hohe Temperaturen erreicht werden (Wei N et al., 1997). Die Problematik bei dieser Therapiemethode besteht allerdings in Komplikationen wie Gewebsnekrosen, Synovitis, Knorpelerweichung und einer beschleunigten Knorpeldegeneration (Raunest J et al., 1996; Mainil-Varlet P et al., 2001).

### **2.3.2 Knochenmarkstimulierende Techniken**

Bei großflächigeren Defekten mit intakter subchondraler Lamelle werden Verfahren zur Faserknorpelneogenese wie Abrasion und Mikrofrakturierung verwendet (Steadman J et al., 1999). Bei diesen Behandlungsmöglichkeiten wird auf die Eigenschaften von pluripotenten Knochenmarkstammzellen abgezielt. Um diese Zellen mit dem Blut in den Defektbereich zu bringen, muss bei beiden Behandlungen die subchondrale Knochenlamelle perforiert und damit die vaskularisierte Zone eröffnet werden. Der sich bildende Fibrinpfropf enthält pluripotente Stammzellen, die die Fähigkeit haben, sich unter Belastung in Knochen und Knorpelzellen umzuwandeln. Es entsteht dadurch faserknorpeliges Ersatzgewebe im Defektbereich (Burkart A et al., 2001). Die Abrasion wird arthroskopisch mit einem Shaver

durchgeführt und es werden ca. 1-2 mm des sklerosierten Knochens entfernt, bis die subchondrale Lamelle durchbrochen ist (Bert J et al., 1989). Bei der Mikrofrakturierung wird die subchondrale Lamelle an mehreren Stellen perforiert (Gill T, 2000; Gill T et al., 2001; Steadman J et al., 1997). Diese Technik eignet sich hervorragend für den jungen Patienten mit herdförmig begrenzten, von gesundem Knorpel umgebenen Knorpeldefekten ohne Knochenverlust (Alford J et al., 2005).

### **2.3.3 Wiederherstellungstechniken**

Bei größeren, tieferen Defekten unter Beteiligung der subchondralen Lamelle kommt es zum Einsatz so genannter Wiederherstellungstechniken. Zu diesen gehört die Transplantation von Geweben mit potenzieller chondrogener Differenzierung wie Periost und Perichondrium, die mesenchymale Vorläuferzellen besitzen und nach der Transplantation in der Defektzone zu einer Ersatzknorpelbildung führen (Werner A et al., 2003). Es hat sich gezeigt, dass kein signifikanter Unterschied in dem Reparaturgewebe zwischen Perichondrium und Periost besteht (Carranza-Bencano A et al., 1999).

Beim autologen, osteochondralen Transfer werden Knorpel-Knochen-Zylinder aus gering belasteten Regionen am Rande des Gelenks in den lokal begrenzten Knorpeldefekt eingebracht (Minas T et al., 1997). Der Vorteil dieses Verfahrens liegt darin, dass sofort nach dem Eingriff eine intakte Knorpeloberfläche aus hyalinem Knorpel vorhanden ist. Dieser autologe, osteochondrale Transfer kann entweder am offenen Gelenk oder per Arthroskopie durchgeführt werden (Hangody L et al., 1997) und ist bei kleinen und mittelgroßen Knorpeldefekten eine erfolgreiche Operationsmethode (Hangody L et al., 1999). Die Ergebnisse zeigten Schmerzlinderung und verbesserte Gelenkfunktion. Jedoch besteht für diese Therapiemethode die Problematik, dass die zur Verfügung stehende Menge an autologem Material sehr begrenzt ist (Schafer D et al., 2004) und die Entnahme des Spenderzylinders ein deutliches Trauma für die Entnahmestelle darstellt. Dieses Trauma ist umso größer, je mehr Gewebe für den zu füllenden Defekt zu entnehmen ist (Alford J et al., 2005). Diese Operationsmethode ist kontraindiziert bei Patienten unter 45 Jahren mit Chondromalazie um die Defektzone (Hangody L, 1994), desgleichen bei Patienten mit Osteoarthritis und rheumatoider Arthritis (Kish G et al., 1999).

Als Alternative zum autologen, osteochondralen Transfer wurde eine Methode zur *in vitro*-Kultivierung und späteren Implantation von Scaffolds entwickelt (Haisch A et al., 1996). Dabei wurde ein resorbierbares, biokompatibles Trägermaterial aus Polylactid und Polyglycolid entwickelt. Diese beiden Komponenten zeigten in vorangegangenen Arbeiten viel versprechende *in vitro* Ergebnisse zur Herstellung von autologem Knorpel-Knochen-Material (Sittinger M et al., 1994). Erfolg versprechende klinische Ergebnisse erbrachte auch die chondrozyten-induzierte *in vivo* Regeneration von Gelenkknorpel. Dabei werden

Chondrozyten präoperativ entnommen und künstlich vermehrt. Diese werden dann direkt in die Defektzone eingebracht (ACT<sup>1</sup>; (Brittberg M et al., 1994)) und mit einem Periostlappen geschützt. Die Chondrozyten können in künstliche Strukturen eingebettet werden (CACT<sup>2</sup>, MACT<sup>3</sup>), die eine Stützfunktion übernehmen sollen. Langfristig sollen die so gefüllten Defekte die mechanische Funktion des intakten Knorpels übernehmen und nach Möglichkeit die Qualität hyalinen Knorpels erreichen. Die autologe Chondrozytentransplantation wird in der Regel dann eingesetzt, wenn die herkömmlichen Therapiemethoden versagt haben (Alford J et al., 2005).

Bei der Entfernung von Knochentumoren werden hauptsächlich subchondrale Spongiosaplastiken eingesetzt. Nachteilig ist bei dieser Operationstechnik die geringe Menge an Spongiosa und die dafür zusätzlich kreierte Operationswunden besonders bei Kindern, älteren Patienten und bei Polytrauma-Patienten (Mommsen U et al., 1984). Es existieren nur sehr wenige Studien bezüglich des Einsatzes von subchondralen Spongiosaplastiken in der Knorpel-Knochenheilung. Bei elf Patienten mit Osteochondrosis dissecans wurden gute bis exzellente Ergebnisse in 90,9% der Fälle nach durchschnittlich vier Jahren erzielt (Navarro R et al., 2002).

Es gibt bis heute kein klinisches Verfahren, mit dem es gelingt, ein originäres Knorpelgewebe herzustellen, das die gleiche biomechanische Belastbarkeit und Eigenschaften von Gelenkknorpel besitzt (Mow V et al., 1991; Moran M et al., 1992; Messner K, 1999; Kreder H et al., 1994; Noguchi T et al., 1994; Bobic V et al., 2000). Alle Methoden benötigen biologische oder synthetische Ersatzmaterialien, die den Nachteil der begrenzten Verfügbarkeit respektive der Fremdkörpereigenschaften aufweisen (Hunziker E, 1999).

Eine Therapiemethode, die mittelfristig (nach acht Jahren) gute Heilungserfolge vorweisen kann, ist die autologe Chondrozytentransplantation. Die Erfolgsquote liegt bei 70-80 % (Peterson L, 1996; Minas T, 1998). Im Gegensatz dazu musste nach durchschnittlich drei Jahren bei 50% der Patienten, bei denen eine Abrasion vorgenommen wurde, ein Gelenkersatz erfolgen (Rand J et al., 1991). Die Ergebnisse des autologen, osteochondralen Transfers erscheinen viel versprechend. Positive Resultate experimenteller Studien (Hesse I et al., 1985) werden durch klinische Befunde unterstützt. Gute bis ausgezeichnete Ergebnisse wurden über eine Zeit von drei bis sechs Jahren bei 91% der Patienten erreicht (Hangody L et al., 1998). In Biopaten eingeheilte autologe Transplantate war vitaler hyaliner Knorpel zu erkennen. Lediglich am Übergang von Transplantat zum gesunden Knorpel herrschte Faserknorpel vor (Yamashita F et al., 1985).

---

<sup>1</sup> Autologe Chondrozyten Transplantation

<sup>2</sup> Kollagenverdeckte autologe Chondrozytentransplantation

<sup>3</sup> Matrixunterstützte autologe Chondrozytentransplantation